

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-80398

(P2002-80398A)

(43)公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード <sup>8</sup> (参考)
A 6 1 K 45/08		A 6 1 K 45/08	4 C 0 7 6
9/16		9/16	4 C 0 8 4
9/24		9/24	4 C 0 8 6
9/32		9/32	
31/606		31/606	

審査請求 未請求 請求項の数20 O.L (全 13 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願2001-213171(P2001-213171)

(71)出願人 501279796

ロベルト ヴァルドウッチ  
イタリア国 47039 (フォルリ) サヴ  
イニヤーノ スル ルピコーネ, ヴィア  
デル ソーレ 4

(22)出願日 平成13年7月13日 (2001.7.13)

(72)発明者 ロベルト ヴァルドウッち  
イタリア国 47039 (フォルリ) サヴ  
イニヤーノ スル ルピコーネ, ヴィア  
デル ソーレ 4

(31)優先権主張番号 M I 2 0 0 0 A 0 0 1 6 0 3

(74)代理人 100091683

(32)優先日 平成12年7月14日 (2000.7.14)

弁理士 ▲吉▼川 俊雄

(33)優先権主張国 イタリア (I T)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 pHに依存する多相的な放出を伴う経口用の固体の薬学的組成物

(57)【要約】

【課題】 炎症性腸疾患の治療において有用な分子を有効成分として含有する、pHに依存する多相的な放出を伴う経口用の固体の薬学的配合物を提供する。

【解決手段】 炎症性腸疾患の治療において有用な物質を有効成分として含む経口用の固体の配合物であって、それぞれのポリマーが、それ以外のポリマーとは異なる6～7の範囲にあるpH値で溶解し始める異なるポリマーの組合せまたはポリマー混合物を特徴とし、かつ6～7の範囲にある異なるpH値でそれぞれの相が存在する多相的な前記有効成分の放出を特徴とする配合物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 炎症性腸疾患の治療において有用な物質を有効成分として含む経口用の固体の配合物であって、それぞれのポリマーが、それ以外のポリマーとは異なる6～7の範囲にあるpH値で溶解し始める異なるポリマーの組合せまたはポリマー混合物を特徴とし、かつ6～7の範囲にある異なるpH値でそれぞれの相が存在する多相的な前記有効成分の放出を特徴とする配合物。

【請求項2】 前記のポリマーの組合せまたはポリマー混合物は、pH6で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物、pH6.5で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物、およびpH7で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含む、請求項1に記載の配合物。

【請求項3】 すべての相における有効成分の放出が下記のpH依存的な比率で生じる、請求項2に記載の配合物：

pH=6 ⇒ 有効成分の10%～60%、好ましくは30%～35%

pH=6.5 ⇒ 有効成分の10%～60%、好ましくは30%～35%

pH=7 ⇒ 有効成分の10%～60%、好ましくは30%～35%。

【請求項4】 前記有効成分はメサラジンである、請求項1に記載の配合物。

【請求項5】 前記有効成分は、ステロイド、抗生物質および抗炎症剤を含む群から選ばれる、請求項1に記載の配合物。

【請求項6】 3タイプのマイクロ錠剤、錠剤、顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットの形態であり、それぞれのタイプが、6～7の範囲にあるpH値で溶解し始めるポリマーを含むコーティング物を呈し、かつ前記pH値は前記3タイプのそれについて異なる、前記請求項のいずれかに記載の配合物。

【請求項7】 前記コーティング物は、0%～40%の12個～20個の炭素原子の脂肪酸と、0%～40%の薬学的に受容可能な可塑剤とを含有する、請求項6に記載の配合物。

【請求項8】 前記の錠剤、マイクロ錠剤、顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットはカプセルで投薬される、請求項6に記載の配合物。

【請求項9】 前記の顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットは顆粒のサシェまたは調合物で投薬される、請求項6に記載の配合物。

【請求項10】 多層錠の形態にある、請求項1または2または3または4または5または6に記載に配合物。

【請求項11】 前記多層錠は3層からなり、それぞれの層が、有効成分および錠剤の調製に広く用いられている賦形剤に加えて、6～7の範囲にあるpH値で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含み、前記pH値は、前記のポリマーまたはポリマー混合物がそれ以外

の2つの層に溶解するpH値とは異なる、請求項10に記載の配合物。

【請求項12】 内層は、pH7で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含み、一方の外層は、pH6.5で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含み、もう一方の外層は、pH6で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含む、請求項11に記載の配合物。

【請求項13】 錠剤のコア部においても、そのコーティングの際に用いられる5%～35%のポリマーまたはポリマー混合物と、0%～10%の12個～20個の炭素原子の脂肪酸と、0%～10%の薬学的に受容可能な可塑剤とを含む錠剤または多層錠の形態にある、請求項1または2または3に記載の配合物。

【請求項14】 前記多層状は、pH6で溶解するポリマーまたはポリマー混合物を含むコーティング物を有する、請求項13に記載の配合物。

【請求項15】 pH6で溶解し始める前記ポリマーは、オイドラギットLもしくはフタル酸酢酸セルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース・タイプLから選ばれる、前記請求項1～9のいずれかに記載に配合物。

【請求項16】 前記脂肪酸はステアリン酸である、請求項7に記載の配合物。

【請求項17】 前記薬学的に受容可能な可塑剤はフタル酸ジエチルである、請求項7に記載の配合物。

【請求項18】 pH6.5で溶解し始める前記ポリマー混合物は、オイドラギットSと1:1で混合されたオイドラギットLまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース・タイプLである、前記請求項1～9に記載に配合物。

【請求項19】 pH7で溶解し始める前記ポリマーは、オイドラギットSまたはオイドラギットFS30Dまたはコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース・タイプMである、前記請求項1～9に記載に配合物。

【請求項20】 メサラジンが、有効成分として、100mg～3000mgの範囲にある、請求項4に記載の配合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】炎症性腸疾患の治療において有用な分子を有効成分として含有する、pHに依存する多相的な放出を伴う経口用の固体の薬学的配合物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】潰瘍性大腸炎は、結腸粘膜の慢性的な炎症形態である。特に、炎症反応は、大腸、すなわち、管

末端部に位置する結腸、直腸およびS字結腸に関係しているが、回腸はまれにしか関与していない。最も重症な場合、炎症は粘膜の下まで広がることがある。

【0003】クローン病または肉芽腫性結腸炎は、通常、小腸、空腸および結腸全体（直腸をも含む）を冒す炎症タイプの徵候である。この炎症反応は、粘膜のより深い層が通常的には関与するような潰瘍性大腸炎とは異なる。

【0004】潰瘍性大腸炎とクローン病とを区別する診断は疑惑の余地があることが多く、その結果、国際的な医学文献では、多くの場合、「炎症性腸疾患」（IBD）という共通した用語が使用され、これらの病理をまとめて示している。

【0005】様々な形態のIBDにおける治療法には、特に急性的な発病の場合、脂質、血漿および電解質を同時に投与するとともに、プレドニゾン、プレドニゾロンまたはヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイドを使用することが含まれる。

【0006】軽度から慢性までのIBDの形態を処置する場合、これまでスルファサラジンが広く使用されていたが、その作用構造は完全にはよくわかっていない。スルファサラジンは、経口投与された場合、変化を受けることなく結腸に達し、結腸において常在細菌によりスルファピリジンおよびメサラジンに変換される。

【0007】現在、メサラジンは、スルファサラジンの薬学的に活性な部分として広く受け入れられているが、一方、スルファピリジンは、活性な部分を作用部位に運ぶキャリアの役割を有しているにすぎないと考えられる。

【0008】スルファピリジンは無毒ではなく、そのような分子に対する不耐性が頻発している。従って、近年、多くの関心が、軽度から慢性までのIBDの形態を処置するための有効成分としてメサラジンを使用することに向けられている。

【0009】そのような薬剤は小腸でほぼ完全に吸収され、その結果、ほんの少量が結腸に達して治療作用を続けるという事実から、メサラジンの経口投与が問題的であるにも関わらず行われている。そのような問題を克服することを目指して、これまで、特定のコーティング物とのメサラジンの配合物であって、所望する領域でのみ有効成分を放出し、かつ全身的な副作用をも回避する特性を示す配合物が開発された。このような薬学的組成物は、回腸および結腸における治療的濃度を得るために近位管でのメサラジンの吸収を妨げるか、または遅らせるために好適な遅延型形態または徐放性形態である。

【0010】製薬市場で得られる最も普及した配合物は、pH依存性、時間依存性または細菌依存性に関するものである。

【0011】欧洲特許出願第0040590号（Akiebolaget Hassle）には、pH5.5で

始まる薬物（例えば、メサラジン）の結腸での選択的な放出を可能にする経口用の薬学的調製物が記載されている。

【0012】これは、例えばオイドラギット（Eudragit）などのpH5.5でちょうど溶解し得るアクリル酸のアニオン性ポリマーの10%～85%の範囲の量と、例えばオイドラギットRSまたはRLのような、四級アンモニウムで置換された水に不溶性のアクリル酸ポリマーの15%～90%の範囲の量との混合物で有効成分をコーティングすることによって得られる。これらの配合物において、有効成分の腸における選択的な放出が、pHに依存した溶解性を有するポリマーを利用することによって得られる。pHに依存した溶解性を有する1つまたは2つ以上のポリマーと混合することによって、溶解するpHに達した場合に、有効成分の早すぎる放出が妨げられる。

【0013】欧洲特許出願第0097651号（J. B. Tillot Ltd.）は、結腸の病理を処置するための、薬学的有効成分（例えば、メサラジン）を含有する固体の経口用投薬形態（例えば、カプセルまたは錠剤）に関する。そのような固体形態は、pH7までは不溶性であるアニオン性ポリマーでコーティングされている。

【0014】欧洲特許出願第0572486号（J. B. Tillot Ltd.）には、カプセルに含有された有効成分の顆粒を多数含み、薬物を腸内において選択的に投薬するのに適した経口投薬形態が記載されている。顆粒およびカプセルはともに、コーティング物に依存して、腸内あるいは回腸内または結腸内で可溶する同じ材料または異なる材料でコーティングされる。これにより、結腸内におけるメサラジンのより緩慢な放出が可能になり、このようにして、早すぎる放出によると考えられる局所的な炎症が避けられる。好ましくは、このような薬学的形態物のコーティング物は、pH≥7で溶解を始めるポリマーにより構成される。

【0015】イタリア特許出願第1246382号（Eurand International S.p.A.）には、制御放出型の経口用配合物がいくつか含まれている。特に、pH7.2における有効成分の放出をもたらすために、pH6.2でゆっくりと溶解を始めるポリマー（例えば、オイドラギットS）でコーティングされ、第2のポリマー層（例えば、エチルセルロース）に塗布された組成物が記載されている。所望する効果を得るために、2つの膜を連続して塗布しなければならないか、そうでなければ、2つの成分の混合物で有効成分をコーティングしなければならず、結腸における固体形態の溶解が早すぎることが分かる。

【0016】欧洲特許出願第0629398号（田辺製薬（株））は、コーティング物の適切な選択、およびさらには薬物自体の溶解速度を調べることによって、所望

する腸管の域（十二指腸、小腸、結腸、直腸）において、いずれにしてもpH≥5での有効成分の制御された放出をもたらし得る薬学的調製物について言及されている。有用であるとして示された多くのコーティング物の中で、オイドラギットLおよびオイドラギットSについて述べられている。

## 【0017】

【発明が解決しようとする課題】上記に記載された配合物はすべて、pH>5~6においてコーティング層の溶解が始まるという特徴を共通して有しているが、有効成分の実際の放出は、6~6.5よりも高いpHでゆっくりと生じるか、あるいは7よりも高いpHで迅速に生じる。

【0018】上記に記載された特許は、pHに依存する溶解性を有するポリマーの使用に基づいている。ポリマーが溶解し得るpH値を有する腸領域に配合物が達したとき、メサラジンの放出が始まり、その放出は、配合物が、pHに依存する溶解性を有するポリマーをも含有する場合、非常に迅速になり得るか、または遅くなり得る。それにも関わらず、炎症反応によって冒された領域において有効成分の均一な分布を得ることは、これらの配合物では非常に困難である。

【0019】従って、治療作用の腸領域の標的すべてにおけるメサラジンの一様な放出を確実にするのに適した新しい薬学的配合物を開発することが必要である。

## 【0020】

【課題を解決するための手段】今回、それぞれのポリマーが、それ以外のポリマーとは異なる6~7の範囲にあるpH値で溶解し始めるポリマーまたは異なるポリマーの混合物を組み合わせた薬学的配合物により、IBDによって傷つけられた腸領域のすべてにおいて有効成分の一様な放出を得ることができることが見出された。

【0021】そのような薬学的配合物は、pHに依存した多相的な方法で、すなわち、pHに依存して制御された量を伴ったより多くの部分で有効成分を放出することができる。

## 【0022】

【発明の実施の形態】IBDの治療において有用な分子を有効成分として含有し、それぞれのポリマーが、それ以外のポリマーとは異なる6~7の範囲にあるpH値で溶解し始める異なるポリマーの組み合わせまたはポリマー混合物を特徴とする経口用の固体配合物が本発明の目的である。

【0023】そのような配合物は、それぞれの相が6~7の範囲にある異なるpH値で存在する多相的な方法で有効成分を放出する。

【0024】特に好ましいものは、有効成分の3相的な放出を生じさせる、6~7の範囲にある互いに異なるpH値で溶解し始める3種のポリマーの組み合わせまたはポリマー混合物である。好ましいものは、pH6で溶解し

始めるポリマーまたはポリマー混合物、pH6.5で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物、およびpH7で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物の組合せである。この場合、有効成分は、本発明の配合物により、3相的な方法で、特に下記のpH依存的な量で放出される：

pH=6 ⇒ 放出される有効成分の10%~60%  
pH=6.5 ⇒ 放出される有効成分の10%~60%  
pH=7 ⇒ 放出される有効成分の10%~60%。

【0025】さらにより好ましくは、有効成分の放出が下記のpH依存的な量で生じる：

pH=6 ⇒ 放出される有効成分の30%~35%  
pH=6.5 ⇒ 放出される有効成分の30%~35%  
pH=7 ⇒ 放出される有効成分の30%~35%。

【0026】本発明の配合物は、メサラジンの投与に対して特に好適である。配合物は、さらに、IBDの治療において有用な他の有効成分を投与するために利用することができる。そのような有効成分として、プレドニゾン、プレドニゾロンまたはブデノシドなどのステロイド、抗生物質および抗炎症剤を挙げることができる。

【0027】本発明の配合物は、マイクロ錠剤、錠剤、顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットを含むカプセルの形態、あるいは多層錠の形態、あるいは顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットを含有するサシェ（sachet）または調合物の形態であり得る。マイクロ錠剤の用語により、2mm以下の直径を有する錠剤が本発明者らにより識別される。

【0028】それぞれのカプセルが、3タイプのマイクロ錠剤、錠剤、顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットを含有する。この場合、そのそれが、6~7の範囲にあるpH値で溶解し始めるポリマーを含むコーティング物を呈し、そのようなpH値は、そのような3タイプのそれぞれについて異なる。

【0029】同様に、3タイプの顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットを顆粒のサシェまたは調合物で投薬することができる。

【0030】好ましくは、そのようなコーティング物は、20%~100%の前記のポリマーまたはポリマー混合物を含有する。そのようなコーティング物はまた、通常には0%~40%の範囲の量で、炭素原子が10個~20個の脂肪酸（好ましくは、ステアリン酸）と、通常には0%~40%の範囲の量で、薬学的に受容可能な可塑剤（好ましくは、フタル酸ジエチル）とを含むことができる。

【0031】好ましくは、それぞれのカプセルまたはサシェにおいて、そのような3つのタイプは、上記に記載された3相的な放出プロファイルをもたらすのに好適な量で含有される。最も良好な比率は1:1:1である。

【0032】特に好ましい適用に従い、それぞれのカプセルにおいて、そのようなマイクロ錠剤、錠剤、顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットの1/3は、pH 6で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含むコーティング物を示し、別の1/3は、pH 6.5で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物からなるコーティング物を含み、そして残りの1/3は、pH 7で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含むコーティング物を示す。

【0033】好ましくは、pH 6で溶解し始めるポリマーは、オイドラギットLもしくはフタル酸酢酸セルロース、またはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース・タイプLである。

【0034】pH 6.5で溶解し始めるポリマー混合物は、オイドラギットSと1:1で混合されたオイドラギットLまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース・タイプLである。

【0035】pH 7で溶解し始めるポリマーは、オイドラギットSまたはコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース・タイプMである。

【0036】上記に記載された顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットは、有効成分と、顆粒の調製において広く使用されている薬学的に受容可能な賦形剤とから構成される。その調製は、顆粒化、核化、積層化、押出し成型および球状化の各処理によって行われる。これらは、放出が調節された経口用の投薬形態物の専門家にはよく知られている。

【0037】上記のマイクロ錠剤および錠剤は、有効成分と、錠剤の調製において広く使用されている薬学的に受容可能な賦形剤とからなる。マイクロ錠剤および錠剤はまた、必要に応じて、6~7の範囲にあるpHで溶解し得る5%~35%のポリマーまたはポリマー混合物と、0%~10%の炭素原子が12個~20個の脂肪酸（好ましくは、ステアリン酸）と、0%~10%の薬学的に受容可能な可塑剤（好ましくは、フタル酸ジエチル）とを含むことができる。この場合、マイクロ錠剤または錠剤に含有されるポリマーまたはポリマー混合物は、そのコーティングの際に含まれるものと同じである。

【0038】あるいは、本発明の配合物は多層錠の形態にすることができる。多層錠は3層からなり、そのそれぞれの層が、有効成分および錠剤の調製に広く使用されている賦形剤に加えて、それ以外の2つの層のポリマーまたはポリマー混合物が溶解するpH値とは異なる6~

7の範囲にあるpH値で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含む。

【0039】好ましくは、それぞれの錠剤は5%~35%のポリマーを含有する。必要に応じて、そのような錠剤はまた、通常には0%~10%の範囲の量で、炭素原子が12個~20個の脂肪酸（好ましくは、ステアリン酸）と、一般的には0%~10%の範囲の量で、薬学的に受容可能な可塑剤（好ましくは、フタル酸ジエチル）とを含有することができる。

【0040】好ましくは、そのような層は、上記に記載された3相的な放出プロファイルをもたらすのに好適な量の有効成分を含有する。好ましくは、3つの層における有効成分の量は同じである。

【0041】特に好ましい適用に従い、内層は、pH 7で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含み、一方の外層は、pH 6.5で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含み、もう一方の外層は、pH 6で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含む。好ましくは、pH 6で溶解し始めるそのようなポリマーはオイドラギットLまたはフタル酸酢酸セルロースであり、pH 6.5で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物はオイドラギットL/オイドラギットSの1:1混合物であり、pH 7で溶解し始めるポリマーはオイドラギットSである。

【0042】多層錠は、さらに、例えばオイドラギットLのよう、pH 6.0で溶解し始めるポリマーまたはポリマー混合物を含むことが好ましいコーティング物を呈する。必要に応じて、そのようなコーティング物はまた、炭素原子が12個~20個の脂肪酸（好ましくは、ステアリン酸）および/または可塑剤（好ましくは、フタル酸ジエチル）を含む。好ましくは、そのようなコーティング物は、20%~100%の前記ポリマー混合物と、0%~40%の脂肪酸および0%~40%のフタル酸ジエチルとを含有する。

【0043】有効成分がメサラジンである場合、投薬量が100mg~3000mgの範囲にある配合物が調製される。

【0044】顆粒またはマイクロ顆粒またはペレットのサシェおよび調合物は、100mg~3000mgの範囲にあるメサラジン投薬量を含有する。

【0045】

【実施例】（実施例1）4Kgのメサラジンを、タンジェンシャルインサートを有する流動床で顆粒化した。有効成分の粉末を、20%のPVPを含むエタノールまたは水/エタノールの1:1混合物とともに噴霧した。顆粒を1200μmの網で選別し、一致しなかった画分を微粉化し、水/エタノールの1:1に懸濁して、顆粒に塗布した。

【0046】そのようにして得られた顆粒を乾燥器に移し、その後、效能および溶解速度を確認するために調べ

た。表1に報告する結果が得られた。

【0047】表1およびその後の表の溶解試験は、Paddle Apparatus (USP) を用いて行わ

れた。

【0048】

【表1】

メラジン含有量	溶解性 (0.1N HC1で1時間)	溶解性 (pH 6.0の タンポンで1時間)
>950mg/g	>90%	>90%

【0049】(実施例2) 2.1) 500gの実施例1の顆粒に、7%p/pのオイドラギットS、8.4gのフタル酸ジエチルおよび9gのステアリン酸を含有するエタノール溶液の600gを、底部スプレーインサートを備えた流動床を利用して2段階でコーティングした。最初のコーティングには、400gの示された溶液を用

いた; 残りの量を2回目のコーティングで塗布した。それぞれのコーティング工程の後、試験前に顆粒を乾燥させた。溶解試験により、表2に報告される結果が得られた。

【0050】

【表2】

時間	媒体	最初のコーティング後の溶解性%	2回目のコーティング後の溶解性%
1時間後	HC1、0.1N	n. d.	n. d.
2時間後	HC1、0.1N	0.71%	4.1%
3時間後	タンポン、pH 6.0	98.7%	4.6%
4時間後	タンポン、pH 6.5	---	7.0%
6時間後	タンポン、pH 7.0	---	97.5%

【0051】2.2) 実施例1に従って製造された製造物の500gに、底部スプレーインサートを有する流動床で、7%p/pのオイドラギットL、8.4gのフタル酸ジエチルおよび9gのステアリン酸を含有するエタノール溶液の600gをコーティングした。得られた顆

粒を乾燥し、試験した。得られた溶解性データを表3にまとめる。

【0052】

【表3】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HC1、0.1N	3.79%
2時間後	HC1、0.1N	5.78%
3時間後	タンポン、pH 6.0	91.9%
4時間後	タンポン、pH 6.5	---
6時間後	タンポン、pH 7.0	---

【0053】2.3) 実施例1の顆粒の500gに、オイドラギットLおよびオイドラギットSの1:1混合物の7%p/pと、8.4gのフタル酸ジエチルと、9gのステアリン酸とを含有する溶液の600gを、底部スプレーインサートを備えた流動床でコーティングした。

得られた顆粒を乾燥し、試験した。表4に報告される結果が得られた。

【0054】

【表4】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HCl、0.1N	0.41%
2時間後	HCl、0.1N	2.20%
3時間後	タンポン、pH6.0	17.6%
4時間後	タンポン、pH6.5	98.9%
6時間後	タンポン、pH7.0	---

【0055】2.4) 実施例2.1、2.2および2.3に記載されているようにして製造された顆粒を1:1:1の比で混合し、それぞれのカプセルについて400mgのメサラジンに対応する量でカプセルに入れた。

カプセルを、メサラジンの溶解プロファイルを評価するために調べた。結果を表5に報告する。

#### 【0056】

【表5】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0.1N	8.20%
3時間後	タンポン、pH6.0	31.7%
4時間後	タンポン、pH6.5	58.9%
6時間後	タンポン、pH7.0	94.1%

【0057】(実施例3) 高速造粒機において、8Kgのメサラジンを、エタノールにおける20%のポリビニルピロリドンバインダー溶液の1.2Kgで温らして加工し、密度が大きく、破碎性が小さい顆粒を得た。粒度が500ミクロン～1000ミクロンの間である顆粒を選別した。粒度が前記の間隔に含まれない顆粒を微粉化し、1:1の水/エタノールに懸濁して、500ミクロン～1000ミクロンの画分に塗布した。そのようにして得られた顆粒を3つの部分に分け、そのそれぞれを、下記の実施例に記載されているようにして流動床で別々

にコーティングした。

【0058】(実施例4) 4.1) 実施例3で得られた顆粒の2.5Kgを流動床に移し、実施例2.1で使用されたオイドラギットSのエタノール溶液の3.0Kgでコーティングした。得られた生成物を乾燥して、メサラジンの放出プロファイルを評価するために調べた。溶解試験で得られた結果を表6に報告する。

#### 【0059】

【表6】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HCl、0.1N	0.11%
2時間後	HCl、0.1N	1.50%
3時間後	タンポン、pH6.0	1.80%
4時間後	タンポン、pH6.5	63.9%
6時間後	タンポン、pH7.0	103.8%

【0060】4.2) 実施例3で得られた顆粒の2.5Kgを流動床に移し、実施例2.2で使用されたオイドラギットLのエタノール溶液の3.0Kgでコーティン

グした。表7に溶解試験の結果を報告する。

#### 【0061】

【表7】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0.1N	8.5%
3時間後	タンポン、pH6.0	74.9%
4時間後	タンポン、pH6.5	96.1%
6時間後	タンポン、pH7.0	100.1%

【0062】4. 3) 実施例3で得られた顆粒の2. 4 Kgを流動床に移し、実施例2. 3で使用されたオイドラギットSおよびオイドラギットSのエタノール溶液の3 Kgでコーティングした。得られた顆粒を乾燥し、試

験した。表8に溶解試験の結果を報告する。

【0063】

【表8】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HCl、0.1N	0.32%
2時間後	HCl、0.1N	4.70%
3時間後	タンポン、pH6.0	21.2%
4時間後	タンポン、pH6.5	97.7%
6時間後	タンポン、pH7.0	98.6%

【0064】4. 4) 上記の実施例4. 1、4. 2および4. 3に従ってコーティングされた顆粒を1:1:1の比で混合し、カプセルあたり500mgのメサラジンに対応する量でカプセルに入れた。そのようにして得られたカプセルを、メサラジンの放出プロファイルを評価す

るために調べた。溶解試験で得られた結果を表9に報告する。

【0065】

【表9】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0.1N	6.4%
3時間後	タンポン、pH6.0	33.2%
4時間後	タンポン、pH6.5	84.5%
6時間後	タンポン、pH7.0	92.3%

【0066】(実施例5) 3Kgのメサラジンを、1:2のエタノール/水におけるポリエチレングリコール4000の20%溶液の0.8Kgとともに顆粒化し、得られた顆粒を押し出し成型し、球状化して、平均直径が1200μの顆粒を得た。そのようにして得られた顆粒を、実施例4. 1、4. 2および4. 3に記載されてい

るようにしてコーティングした後、1:1:1の比で混合し、カプセルあたり500mgのメサラジンに対応する量でカプセルに入れた。そのようにして得られたカプセルは、表10に報告される溶解プロファイルを示した。

【0067】

【表10】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0.1N	4.3%
3時間後	タンポン、pH6.0	30.3%
4時間後	タンポン、pH6.5	80.3%
6時間後	タンポン、pH7.0	93.0%

【0068】(実施例6) 高速造粒機で、4kgのメサラジンを、エタノールにおける20%のポリビニルピロリドンバインダー溶液の0.600Kgで湿らし、顆粒化して、高密度および低破碎性の顆粒を得た。

【0069】粒度が150ミクロン～400ミクロンの間である顆粒を選別した。粒度がこの間隔に含まれない顆粒を微粉化して、再び顆粒化した。そのようにして得られた顆粒を3つの部分に分け、そのような部分のそれぞれを、下記の実施例に記載されているようにして流動床で別々にコーティングした。

【0070】(実施例7)

7. 1) 実施例6で得られた顆粒の0.800Kgを流動床に移し、実施例2. 1で使用されたオイドラギットSのエタノール溶液の1.5Kgでコーティングした。得られた生成物を乾燥して、メサラジンの放出プロファイルを評価するために調べた。溶解試験で得られた結果を表11に報告する。

【0071】

【表11】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HC 1、0. 1N	0. 21%
2時間後	HC 1、0. 1N	3. 5%
3時間後	タンポン、pH 6. 0	5. 1%
4時間後	タンポン、pH 6. 5	66. 4%
6時間後	タンポン、pH 7. 0	100%

【0072】7. 2) 実施例6で得られた顆粒の0. 800Kgを流動床に移し、実施例2. 2で使用されたオイドラギットLのエタノール溶液の1. 5Kgでコーティングした。得られた顆粒を乾

イグした。表12に溶解試験の結果を報告する。

【0073】

【表12】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HC 1、0. 1N	1. 4%
2時間後	HC 1、0. 1N	7. 2%
3時間後	タンポン、pH 6. 0	73. 8%
4時間後	タンポン、pH 6. 5	98%
6時間後	タンポン、pH 7. 0	100. 3%

【0074】7. 3) 実施例6で得られた顆粒の0. 800Kgを流動床に移し、実施例2. 3で使用されたオイドラギットSおよびオイドラギットLのエタノール溶液の1. 5Kgでコーティングした。得られた顆粒を乾燥し、試験した。表13に溶解試験の結果を報告する。

【0075】

【表13】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HC 1、0. 1N	0. 20%
2時間後	HC 1、0. 1N	1. 2%
3時間後	タンポン、pH 6. 0	23. 6%
4時間後	タンポン、pH 6. 5	93. 4%
6時間後	タンポン、pH 7. 0	100. 4%

【0076】7. 4) 上記の実施例7. 1、7. 2および7. 3に従ってコーティングされた顆粒を1:1:1の比で混合した。そのようにして得られた混合物を、サシェあたり1200mgのメサラジンを含有する単用量サシェに分けた。そのようにして得られたサシェを、メ

サラジンの放出プロファイルを評価するために調べた。溶解試験で得られた結果を表14に報告する。

【0077】

【表14】

時間	媒体	溶解性%
1時間後	HC 1、0. 1N	1. 0%
2時間後	HC 1、0. 1N	4. 2%
3時間後	タンポン、pH 6. 0	34. 4%
4時間後	タンポン、pH 6. 5	86. 1%
6時間後	タンポン、pH 7. 0	100. 1%

【0078】(実施例8)  
錠剤製造に好適な下記の顆粒を高速造粒機により調製した:  
8. 1) 8Kgのメサラジン、1. 3KgのオイドラギットSおよび0. 3Kgのステアリン酸を、微粉化後、10%P/PのオイドラギットSおよび0. 03Kgの

フル酸ジエチルを含有するエタノール溶液の1Kgを加えながら顆粒化した。

【0079】8. 2) そのような顆粒を、実施例8. 1に記載されているようにして、下記の物質および相対量を使用して調製した:  
メサラジン 8Kg

オイドラギットL 1. 3 kg

ステアリン酸 0. 3 kg

下記を含むバインダー溶液の1 Kg :

エタノール溶液のオイドラギットL 10% p/p

フタル酸ジエチル 0. 03 kg

【0080】8. 3) そのような顆粒を、実施例8. 1で用いられた同じ手順によって、下記の物質および相対量を使用して調製した：

メサラジン 8 kg

オイドラギットS 0. 65 kg

オイドラギットL 0. 65 kg

ステアリン酸 0. 30 kg

下記を含むバインダー溶液の1 Kg :

エタノール溶液のオイドラギットS 5% p/p

エタノール溶液のオイドラギットL 5% p/p

フタル酸ジエチル 0. 03 kg

【0081】(実施例9)

9. 1) 実施例8. 1の顆粒の1. 020 kgを30 gのステアリン酸マグネシウムと混合し、直径が6 mmの丸形ポンチで圧縮して、平均重量が175 mgの錠剤を得た。そのようにして得られた錠剤の950 gに等しい量を、回転皿において、7% p/pのオイドラギットS、2. 2% p/pのフタル酸ジエチルおよび2% p/pのステアリン酸を含有するエタノール溶液を使用してフィルムコーティングした。フィルムコーティング処理は、錠剤あたりの重量増加が10 mgに達したときに停止した。

【0082】9. 2) 実施例8. 2の顆粒の1. 020

kgを、実施例9. 1に記載されるようにして錠剤を調製するために用いて、回転皿において、7% p/pのオイドラギットL、2. 2%のフタル酸ジエチルおよび2%のステアリン酸を含有するエタノール溶液の800 gを使用してフィルムコーティングした。フィルムコーティング処理は、錠剤あたり10 mgの重量増加が得られるまで続けた。

【0083】9. 3) 実施例8. 3の顆粒の1. 020 kgを、実施例9. 1に記載されるようにして錠剤を調製するために用い、次いで、回転皿において、オイドラギットSおよびオイドラギットLの1:1混合物の7% p/p、2. 2%のフタル酸ジエチルおよび2%のステアリン酸を含有するエタノール溶液の800 gを使用してフィルムコーティングした。

【0084】9. 4) 実施例9. 1、9. 2および9. 3で得られた錠剤を下記の量でサイズ「0」のゼラチンカプセルに入れた：

オイドラギットSを含有する1個の錠剤(実施例9. 1)

オイドラギットLを含有する1個の錠剤(実施例9. 2)

オイドラギットL+Sを含有する1個の錠剤(実施例9. 3)

そのようにして調製されたカプセルからのメサラジン放出プロファイルを溶解試験によって分析し、表15に報告される結果が得られた。

【0085】

【表15】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0. 1N	0. 5%
3時間後	タンポン、pH 6. 0	22. 6%
4時間後	タンポン、pH 6. 5	50. 1%
6時間後	タンポン、pH 7. 0	87. 0%

【0086】(実施例10) 新しい顆粒を、エタノールにおける20%のポリビニルピロリドンバインダー溶液の600 gで温らした4. 0 kgのメサラジンを造粒機に入れて調製した。

【0087】そのようにして得られた顆粒を80 gのステアリン酸マグネシウムと混合して、直径が2 mmで、平均重量が6 mgであるマイクロ錠剤を得た。

【0088】10. 1) そのようにして得られたマイクロ錠剤の500 gを、流動床において、7%のオイドラギットS、8. 4 gのフタル酸ジエチルおよび9 gのステアリン酸を含有するエタノール溶液の600 gでフィルムコーティングした。

【0089】10. 2) 得られたマイクロ錠剤の500 gを、実施例10. 1に記載されているように、7%のオイドラギットL、8. 4 gのフタル酸ジエチルおよび

9 gのステアリン酸を含有するエタノール溶液の600 gで処理した。

【0090】10. 3) 上記の得られた錠剤の500 gを、実施例10. 1に記載されているように、オイドラギットLおよびオイドラギットSの1:1混合物の7%、8. 4 gのフタル酸ジエチルおよび9 gのステアリン酸を含有するエタノール溶液の600 gで処理した。

【0091】10. 4) 実施例10. 1、10. 2および10. 3に記載されているようにして得られた錠剤を1:1:1の比で互いに混合して、800 mgのメサラジンに等しい量でカプセルに入れた。そのようにして得られたカプセルに対する溶解試験により得られた結果を表16に報告する。

【0092】

【表16】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0.1N	6.7%
3時間後	タンポン、pH6.0	30.8%
4時間後	タンポン、pH6.5	65.1%
6時間後	タンポン、pH7.0	93.3%

【0093】(実施例11) 実施例10の顆粒とステアリン酸マグネシウムとの混合物の2.5Kgを圧縮成型して、直径が6mmで、平均重量が約140mgに等しい錠剤を得た。

【0094】11.1) 700gのそのような錠剤を、錠剤あたり約13mgに等しい重量増加が得られるまで、実施例10.1に記載される溶液でコーティングした。

【0095】11.2) 700gのそのような錠剤を、錠剤あたり約13mgに等しい重量増加が得られるまで、実施例10.2に記載される溶液でコーティングした。

【0096】11.3) 700gのそのような錠剤を、錠剤あたり約13mgに等しい重量増加が得られるまで、実施例10.3に記載される溶液でコーティングした。

【0097】11.4) 実施例11.1、11.2および11.3に記載されているようにして得られた錠剤を、400mgのメサラジンに等しい量で、1:1:1の比でカプセルに入れた。そのようにして得られたカプセルに対する溶解試験により得られた結果を表17に報告する。

【0098】  
【表17】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0.1N	0.2%
3時間後	タンポン、pH6.0	28.1%
4時間後	タンポン、pH6.5	68.0%
6時間後	タンポン、pH7.0	100%

【0099】(実施例12) 実施例8.1、8.2および8.3で得られた顆粒を1%のステアリン酸マグネシウムで滑らかにし、次いで、3層打錠機を用いて、長さが18mmで、幅が8.6mmの橢円形ポンチにより1:1:1の比で圧縮成型した。3つの顆粒を連続的に圧縮成型して、平均重量が約630mgの錠剤を得た。詳細には、実施例8.2の錠剤を最初に圧縮成型し、その後、実施例8.1の錠剤を圧縮成型し、最後に実施例8.3の錠剤を圧縮成型した。次いで、そのようにして得られた錠剤の1Kgを、回転皿において、7%のオイ

ドラギットL、11gのフタル酸ジエチルおよび10gのステアリン酸を含有するエタノール溶液の800gでフィルムコーティングした。

【0100】錠剤のフィルムコーティングは、錠剤あたりの重量増加が45mgに達したときに停止した。

【0101】そのようにして得られた錠剤の溶解試験の結果を表18に報告する。

【0102】  
【表18】

時間	媒体	溶解性%
2時間後	HCl、0.1N	2.7%
3時間後	タンポン、pH6.0	32.1%
4時間後	タンポン、pH6.5	60.8%
6時間後	タンポン、pH7.0	99.7%

【0103】(実施例13) 臨床的評価を、メサラジンの市販の配合物(Asaco 1(登録商標)およびC1 aversal(登録商標))との比較において、実施例2.4の配合物を投与して行った。平均年齢が41.

3才(20.2才~71.4才の間)の12名の健康な被験者を、下記のスキームに従ってグループあたり4名で処置した。

【0104】

薬物	用量あたりのメサラジン	有効成分	
		1日あたりのメサラジン	
Asacol (登録商標) 鉛剤	400mg	1200mg	
Claversal (登録商標) 鉛剤	500mg	1500mg	
実施例2.4の配合物	400mg	1200mg	

【0105】処置を8日間続けた。処置の5日目、6日目および7日目に、7.5mgのナトリウムピコスルファートを、腸洗浄を容易にするために患者に投与した。最後の用量を8日目の午前6.00時に投与した。患者は午前9.00時まで食物または飲料物をいずれも取らず、ポリエチレングリコールの適切な用量を摂取することによる腸洗浄が行われた。ポリエチレングリコール溶液の1リットル毎に、患者は5mgのメトクロプラミドを経口的に摂取した。完全な腸洗浄には31の溶液が必要であった。

【0106】回腸検査を、鎮静薬による痛覚消失の後、午後2.00時～午後3.00時の間に行なった。生検を下記の順に従って行った：

・末端回腸および盲腸回腸弁に対する2つの近接サンプル；

・表19に示される帯域でのサンプル。

【0107】生検断片は直ちに重量を測定し、液体窒素で凍結して、-80°Cで保存した。そのような手順は、サンプル採取から30分以内に行なわれた。メサラジン含有量は、HPLCによってng/mg湿重量の単位で測定された。結果を下記の表19に示しており、表には、それぞれの分析領域で認められたメサラジンの量がng/mg単位で報告されている。表19から、本発明の配合物は、参照用の配合物で得られる組織濃度よりも均一なメサラジンの組織濃度をもたらし得ることが明らかである。従って、このことより、有効成分はすべての解剖学的領域でその活性を発揮させることができる。

【0108】

【表19】

製造物	ILE	ICV	CAE	ASC	HEP	TRA	SPL	DES	SIG	REC	平均
Asacol (登録商標)	468.1	551.4	508.7	362.2	230.4	313.3	296.4	121.6	115.2	106.4	306.87
Claversal (登録商標)	171.5	107.4	97.1	116.4	80.3	123.7	104.6	103.1	80.7	90.7	107.75
実施例6 の配合物	321.4	380.3	390.8	360.8	290.4	263.6	220.1	180.6	140.3	110.2	265.85

#### 備考：

ILE=末端回腸

TRA=横行結腸

ICV=盲腸回腸弁

SPL=脾湾曲

CAE=盲腸

DES=下行結腸

ASC=上行結腸

SIG=S字結腸

HEP=肝湾曲

REC=直腸

【0109】(実施例14)実施例2.4に示される配合物、500mgの試験調製物の比較される生物利用性を、既に市販されている同じ濃度の参照用調製物に対して、単一用量の交差試験で調べた。

【0110】調査用配合物を、7日～14日の洗浄期間とともに、12名の健康な男性ボランティアに投与し

た。

【0111】この研究により、試験調製物の血清濃度は、参照用調製物の血清濃度と比較した場合、

- 1) 約0.5時間～1時間早く検出することができる；
- 2) すべてより低く、かつ明らかにより均一である；
- 3) 曲線は、ピークを伴わないプロフィルを示すことが明らかにされた。

【0112】血液において、何ら治療的活性を発揮しない薬物の一部のみが検出されるので、上記のデータは、腸管腔内における利用可能な薬剤がより高まり、かつ、より一定した濃度にあることを立証している。

フロントページの続き

(51) Int.C1.7

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 K 47/12

47/14

A 6 1 K 47/12

47/14

(13) 2002-80398 (P2002-80398A)

47/32	47/32
47/38	47/38
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA40 AA44 AA45 AA51  
BB01 CC04 CC16 DD41 DD47  
EE13 EE32 EE48 FF25  
4C084 AA27 MA35 MA36 MA41 MA52  
NA12 ZA66 ZA68  
4C086 AA01 DA17 MA03 MA05 MA35  
MA36 MA41 MA52 NA12 ZA66